

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 janvier 2001 (25.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/05404 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:
A61K 31/70, 31/175, A61P 25/00, 25/08

[FR/FR]; 10 avenue Pierre Vermeir, F-92160 Antony (FR).
BLOY, Christian [FR/FR]; 21 Rue Sainte Geneviève,
F-69006 Lyon (FR). MATTEI, César [FR/FR]; 16, rue de
L'Avre, F-75015 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/02120

(74) Mandataires: PEAUCELLE, Chantal etc.; Cabinet Ar-
mengaud Aîné, 3, avenue Bugeaud, F-75116 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international: 21 juillet 2000 (21.07.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(81) États désignés (*national*): JP, US.

(26) Langue de publication: français

(84) États désignés (*régional*): brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE).

(30) Données relatives à la priorité:
99/09469 21 juillet 1999 (21.07.1999) FR

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues.

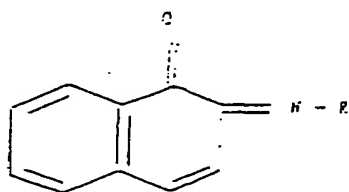
(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCI-
ENTIFIQUE (C.N.R.S.) [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange,
F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

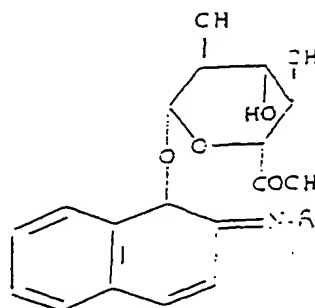
(71) Déposants et
(72) Inventeurs: ISRAEL, Maurice [FR/FR]; 2, rue Aristide
Briand, F-91440 Bures-sur-Yvette (FR). MOLGO, Jordi

(54) Title: USE OF BETA-NAPHTHOQUINONE FOR MAKING MEDICINES HAVING AN INHIBITING EFFECT ON THE
RELEASE OF GLUTAMATE BY THE BRAIN

(54) Titre: UTILISATION DE DERIVES DE LA BETA-NAPHTOQUINONE POUR LA FABRICATION DE MEDICAMENTS
EXERÇANT UN EFFET INHIBITEUR SUR LA LIBERATION DE GLUTAMATE PAR LE CERVEAU



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention concerns the use of beta-naphthoquinone for making medicines with an inhibiting effect on the release of glutamate by the brain, said compounds corresponding to formula (I) wherein: R represents a -NH-CO-NH₂, -NH-CO-CH₃, or -OH group, glucuronide derivatives corresponding to formula (II) and their pharmaceutically acceptable additive salts with acids. The invention is applicable to neurological diseases.

(57) Abrégé: L'invention vise l'utilisation de composés de bêta-naphtoquinone pour la fabrication de médicaments à effet inhibiteur sur la libération de glutamate par le cerveau, ces composés répondant à la formule (I) dans laquelle R représente un groupement -NH-CO-NH₂, -NH-CO-CH₃, ou -OH, des dérivés glucuronidés correspondants de formule (II) ainsi que de leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables. Application au traitement de maladies neurologiques.

WO 01/05404 A1

UTILISATION DE DERIVES DE LA BETA-NAPHTOQUINONE POUR LA FABRICATION DE
MEDICAMENTS EXERCANT UN EFFET INHIBITEUR SUR LA LIBERATION DE GLUTAMATE
PAR LE CERVEAU

5 Nouvelle utilisation de dérivés de la bêta-
naphtoquinone et de leurs sels pour la fabrication de
médicaments exerçant un effet inhibiteur sur la
libération de glutamate dans le cerveau.

10 L'invention a pour objet une nouvelle
utilisation de dérivés de la bêta-naphtoquinone et de
leurs sels pour la fabrication de médicaments exerçant un
effet inhibiteur sur la libération de glutamate dans le
cerveau.

15 Le glutamate est le principal neurotransmetteur
dans le système nerveux central des mammifères.

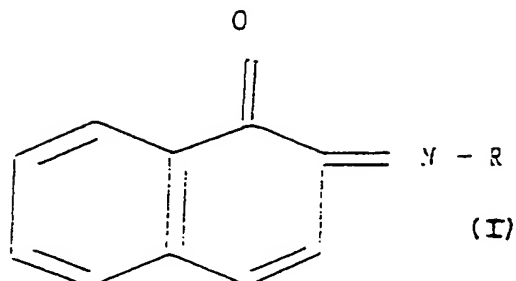
20 Cependant, son accumulation, en excès, dans
l'espace extracellulaire du cerveau est toxique pour les
neurones, ce qui a amené à considérer qu'il constituait
un facteur causal d'un grand nombre de maladies
neurologiques, comme l'épilepsie, la sclérose latérale
amyotrophique, l'amyotrophie spinale, la maladie de
Huntington et dans diverses atteintes liées aux effets
délétères dus aux excès de glutamate libéré à la suite
d'accidents cérébraux d'origine vasculaire, traumatique
25 ou autre.

30 L'étude par les inventeurs de certains composés
de bêta-naphtoquinone connus comme médicaments
vasoprotecteurs a montré qu'ils présentaient, de manière
inattendue, des effets inhibiteurs sur la libération de
glutamate.

 L'invention vise donc une nouvelle utilisation
de dérivés de bêta-naphtoquinone pour la fabrication de
médicaments à effet inhibiteur sur la libération de

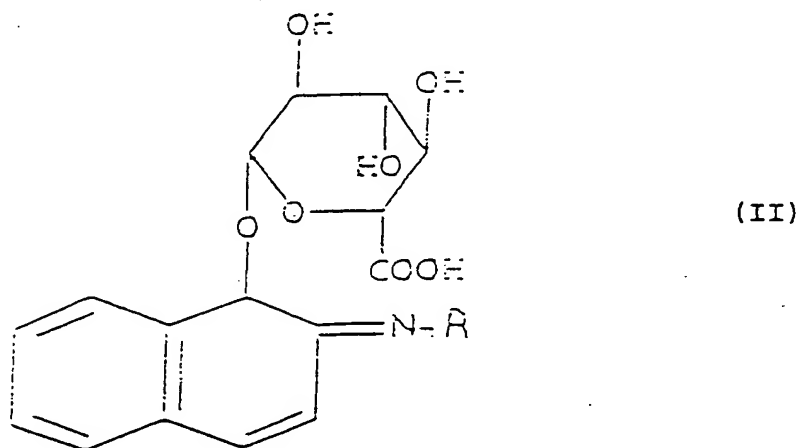
2

5 glutamate par le cerveau, ces dérivés répondant à la formule (I)



10

dans laquelle R représente un groupement
 -NH-CO-NH₂, -NH-CO-CH₃, ou -OH, des dérivés glucuronidés
 15 correspondants de formule (II)



20

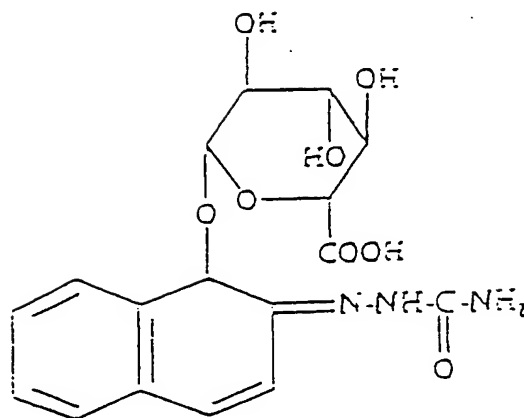
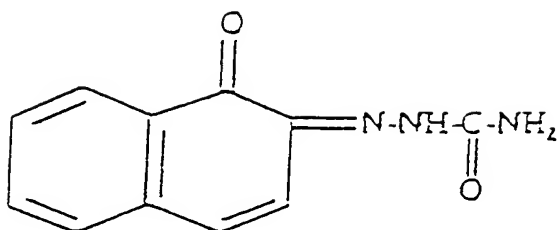
25

ainsi que de leurs sels d'addition avec des acides
 pharmaceutiquement acceptables.

Elle vise tout spécialement l'utilisation de la
 2-semicarbazone de la 1,2 naphthoquinone, appelée
 30 naftazone selon sa dénomination commune internationale,
 ainsi que son dérivé glucuronidé correspondant, l'acide
 1-(1-hydroxy, 2-naphtyl)semicarbazide-1-β-O-glucopyrano-
 siduronique, de formules, respectivement, (III) et (IV)

5

10



15

(III)

(IV)

Les sels d'addition avec des acides de ces composés comprennent les sels formés avec des acides minéraux ou des acides organiques.

A titre d'exemple, on citera l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, ou encore formique, benzoïque, maléïque, tartrique, citrique, oxalique, aspartique et des acides alcane sulfoniques.

La préparation des composés utilisés selon l'invention a été largement décrite dans la littérature, par exemple dans le BSM 924 M ou le brevet FR 2103 504.

Les propriétés inhibitrices de ces composés, rapportées ci-après dans les exemples, les rendent particulièrement appropriés pour le traitement de maladies neurologiques et des atteintes liées aux effets délétères du glutamate libéré en excès.

On citera par exemple le traitement de l'épilepsie, de la sclérose latérale amyotrophique, de

5 l'amyotrophie spinale, de la maladie de Huntington, des effets délétères dus aux excès de glutamate libéré à la suite d'accidents cérébraux d'origine vasculaire, traumatique ou autres.

Ces médicaments sont administrés notamment par
10 voie orale et par voie injectable. Ils se présentent avantageusement sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, granulés, pour l'administration par voie orale, ou de solutions ou suspensions pour l'administration par voie injectable.

15 Les doses seront adaptées selon le patient et la pathologie à traiter et sont par exemple 1 mg à 100 mg/jour.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention sont donnés dans les exemples qui suivent
20 dans lesquels il est fait référence aux figures 1 et 2, qui représentent respectivement

- la figure 1, le schéma illustrant le protocole des mesures de chimioluminescence, et

25 - la figure 2, la libération de glutamate spontanée et celle provoquée en fonction de la concentration en naftazone (fig. 2A) ou en son dérivé glucoronidé (fig. 2B).

Exemple 1 : Etude des effets inhibiteurs sur le
30 glutamate de la naftazone et de son dérivé glucoronidé.

5 A : Etude de l'effet d'un traitement continu avec la
naftazone pendant 15 j sur les taux de glutamate dans le
CSF de rats normaux

On utilise des rats Sprague-Dawley pesant 200 à 220 g et des souris Swiss-Webster des deux sexes, de 4 à 8 semaines.

On maintient les animaux dans des cages, dans une pièce bien ventilée à 23-24°C, durant un cycle lumière /obscurité de 12h.

Pour étudier les taux de glutamate dans le CSF chez les témoins ou après traitement à la naftazone, on divise les rats mâles en 3 groupes:

-le groupe I (n=8) est utilisé comme témoin. Les rats de ce groupe sont alimentés per os pendant 15 jours avec le même véhicule que celui utilisé pour solubiliser la naftazone, à savoir 1% de méthylcellulose, Sigma,

- les animaux des groupes II (n=5) et III (n=5) sont alimentés per os pendant 15 jours avec, respectivement, 10 et 100 mg de naftazone par kg, par jour, donné sous forme d'un seul bolus.

On recueille le CSF des rats anesthésiés avec 6% de pentobarbital (i.p.), en opérant selon les protocoles habituels.

Les animaux sont ensuite décapités. Les échantillons de CSF sont centrifugés à 6000g durant 10 min à 10 °C.

On extrait le surnageant et on élimine le culot contenant les dépôts de sang.

5 Les échantillons sont maintenus dans de l'acide trichloracétique à 2,5%, et conservés à -80°C.

On utilise de l'éther pour éliminer par lavage l'acide trichloracétique des échantillons.

Pour déterminer les taux de glutamate dans le
10 CSF, on procède à des mesures de chimioluminescence selon le protocole décrit dans le schéma donné dans la figure 1. La réaction est basée sur l'oxydation du glutamate en 2-oxoglutarate sous l'action de la glutamate déshydrogénase, qui produit NADH_2 , évalué en utilisant la
15 réaction chimioluminescente de *photobacterium*.

Les échantillons de CSF sont testés en ajoutant un volume connu d'échantillon au milieu réactionnel qui contient 250 μl de sucrose (120 mM) dans le tampon Tris (120 mM, pH 7,2), 50 μl du mélange enzymatique NAD, FMN
20 NADH-FMN oxydoréductase, luciférase et GDH, et 5 μl de n-décyl aldéhyde.

La lumière émise par la réaction lumineuse consécutive à l'oxydation du L-glutamate et à la production de NADH est détectée par une unité de
25 photomultiplicateur, enregistrée et calibrée par comparaison avec la lumière émise par un standard glutamate.

L'analyse statistique des données est effectuée en utilisant le test t de Student pour les échantillons
30 non appariés. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. n=nombre d'animaux ou d'expériences effectuées. Les données sont considérées comme significativement différentes des contrôles à $P < 0,05$.

5 Les rats témoins (groupe I) qui ont reçu le véhicule méthylcellulose pendant 15 jours ont une teneur en glutamate dans le CSF allant de 16 à 34 nmol ml⁻¹ avec une valeur moyenne de 22,1 +/- 6,3 nmol ml⁻¹ (n=8).

Le traitement journalier des rats (groupes II et III) pendant 15 jours avec une dose de 10 ou 100 mg/kg de naftazone montre que la teneur en glutamate dans le CSF des 2 groupes de rats est, respectivement, de 8,1 ± 1,8 (n=5) et 10,8 ± 3,3 nmol ml⁻¹ (n = 5).

Ces résultats montrent que la teneur en glutamate dans le CSF des rats traités avec les 2 doses de naftazone est significativement réduite (P=0,001 et P=0,004, respectivement), par rapport aux témoins.

De plus, on n'observe pas de différence significative de teneur en glutamate dans le CSF entre les 2 groupes de rats traités avec la naftazone, ce qui indique que l'effet du médicament n'est pas dose-dépendant.

B : Etude des effets de la naftazone et de son dérivé glucuronide sur la libération de glutamate à partir de synaptosomes de cerveaux de souris

Pour préparer les synaptosomes des fibres moussues, on décapite des souris Swiss- Webster et on enlève rapidement le cervelet. On lave de petits morceaux de tissus (1 à 2 mm³) dans 100 ml d'une solution standard physiologique de mammifère contenant (mM) : NaCl, 136 ; KCl, 5,6 ; MgCl₂, 1,2 ; CaCl₂, 2,2 ; glucose 5,5 ; NaHCO₃, 7,5 ; tampon NaHPO₄ /Na₂HPO₄, 1,2.

5 On fait passer un courant d'oxygène pendant 10 min.

Pour dissocier les morceaux, on aspire en va-et-vient avec une pipette de 1 ml.

 On dilue l'homogénéisat obtenu dans 2 ml d'une
10 solution de Krebs de mammifère et on filtre à travers un tissu en Nylon^R (50 μ m de maille).

 On recueille le filtrat et on laisse sédimenter pendant 30 à 45 min par gravité.

 Les synaptosomes dérivés des fibres moussues
15 glutamatergiques sédimentent en raison de leur grande taille avec la fraction nucléaire. Le surnageant est écarté et le culot est remis en suspension dans 1 ml d'une solution standard.

 On détecte la libération de glutamate des
20 synaptosomes selon la technique utilisée pour l'évaluer dans le CSF.

 Les figures 2A et 2B montrent respectivement les effets de la naftazone (à des concentrations de 0,5 à 50 μ M) et de son dérivé glucuronidé, sur la libération
25 spontanée de glutamate (courbe -O-) et sur celle provoquée par dépolarisation (courbe -●-).

 Chaque point dans A et B représente la moyenne I.S.E.M. de 3 mesures effectuées en triple. Dans A, le glutamate libéré spontanément est mesuré en continu
30 pendant une exposition de 1 h au médicament testé et comparé à des témoins. La libération de glutamate par

5 dépolarisation est déterminée après une exposition de 1 h
au médicament testé et comparée aux témoins.

Les médicaments sont mis à incuber pendant 1h
avec des aliquots synaptosomaux avant les mesures.

La libération de glutamate en réponse à la
10 dépolarisation induite par un milieu à forte teneur en K^+
(30 mM) contenant Ca^{2+} (5mM) n'est pas significativement
affectée par la naftazone aux valeurs de concentrations
étudiées.

Cependant, comme le montre la figure 2A, la
15 naftazone diminue la libération spontanée de glutamate à
partir des synaptosomes. On observe déjà l'effet
inhibiteur de la naftazone sur la libération spontanée de
glutamate à la plus faible concentration en médicament
utilisée (0,5 μM). Cet effet est maximal à la
20 concentration de 25 μM .

Des concentrations plus élevées n'apparaissent
pas augmenter davantage l'effet inhibiteur.
Lorsqu'on évalue l'effet du dérivé glucuronidé sur la
libération spontanée et sur celle provoquée par K^+ , on
25 constate que le médicament ne réduit pas la libération
spontanée de glutamate dans l'intervalle des
concentrations utilisées.

Cependant, comme le montre la figure 2B, le
dérivé glucuronidé décroît de manière dose-dépendante la
30 libération induite par un milieu à forte teneur en K^+ (30
mM) contenant Ca^{2+} (5 mM).

5 La diminution maximale (environ 60%) est observée à la plus forte concentration en médicament testée ($32\mu\text{M}$).

10 Exemple 2 : Fabrication de compositions pharmaceutiques.

 En opérant selon les techniques classiques, on fabrique des comprimés contenant :

- naftazone : 10 mg
- excipient qsp pour 100 mg

15 ou des solutés injectables contenant :

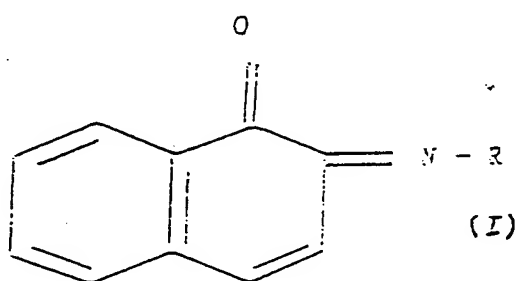
- naftazone : 5 mg
- eau stérile qsp : 2 ml.

5

REVENDICATIONS

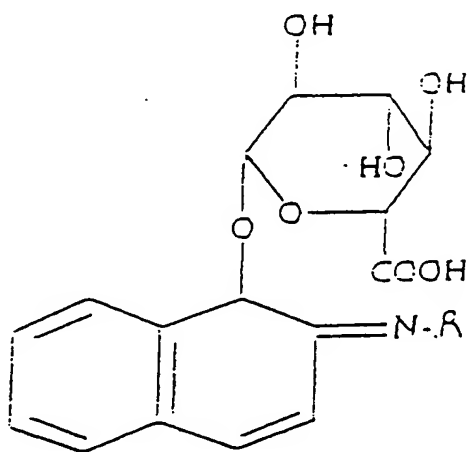
1/ Utilisation de composés de bêta-naphtoquinone pour la fabrication de médicaments à effet
10 inhibiteur sur la libération de glutamate par le cerveau,
ces composés répondant à la formule (I)

15



dans laquelle R représente un groupement
20 -NH-CO-NH₂, -NH-CO-CH₃, ou -OH, des dérivés glucuronidés
correspondants de formule II

25



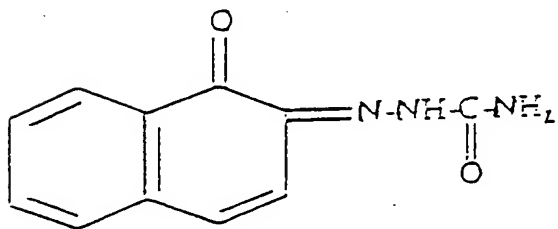
30

ainsi que de leurs sels d'addition avec des acides
pharmaceutiquement acceptables.

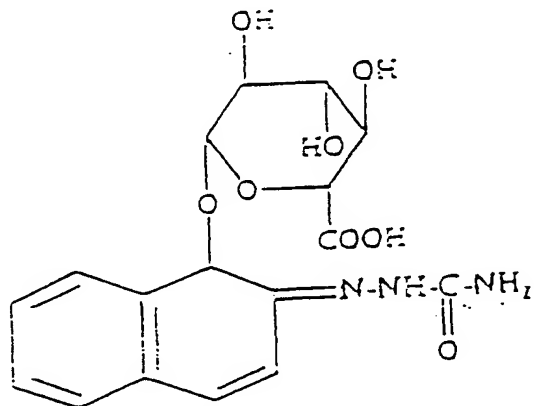
5 2/ Utilisation selon la revendication 1,
caractérisée en ce qu'on met en oeuvre la 2-semicarbazone
de la 1,2 naphthoquinone, ou son dérivé glucuronidé
correspondant, l'acide 1-(1-hydroxy, 2-naphtyl)-
semicarbazide-1- β -O-glucopyranosiduronique, de formules
10 respectivement, (III) et (IV)

15

20



(III)



(IV)

25

3/ Utilisation selon la revendication 1 ou 2,
caractérisée par la mise en oeuvre de sels formés avec
des acides minéraux ou des acides organiques.

4/ Utilisation selon l'une quelconque des
30 revendications 1 à 3, pour la fabrication de médicaments
pour le traitement de maladies neurologiques et des
atteintes liées aux effets délétères du glutamate libéré
en excès.

5 5/ Utilisation selon la revendication 4, pour
la fabrication de médicaments pour le traitement de
l'épilepsie, de la maladie de Huntington, de la sclérose
latérale amyotrophique, de l'amyotrophie spinale, des
effets délétères dus aux excès de glutamate libéré à la
10 suite d'accidents cérébraux d'origine vasculaire,
traumatique.

 6/ Utilisation selon l'une quelconque des
revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les
médicaments sont administrés par voie orale ou par voie
15 injectable.

FIGURE 1

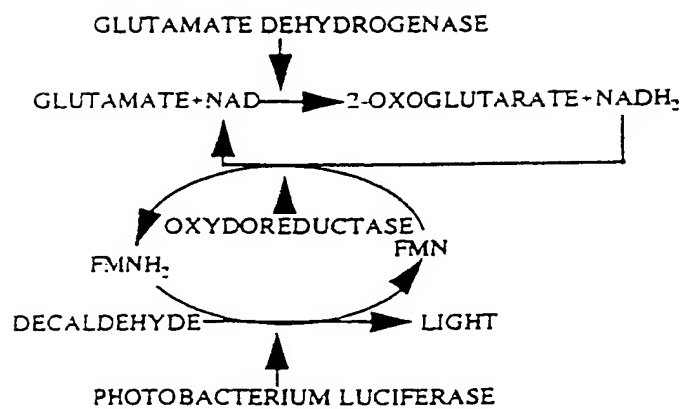


FIGURE 2A

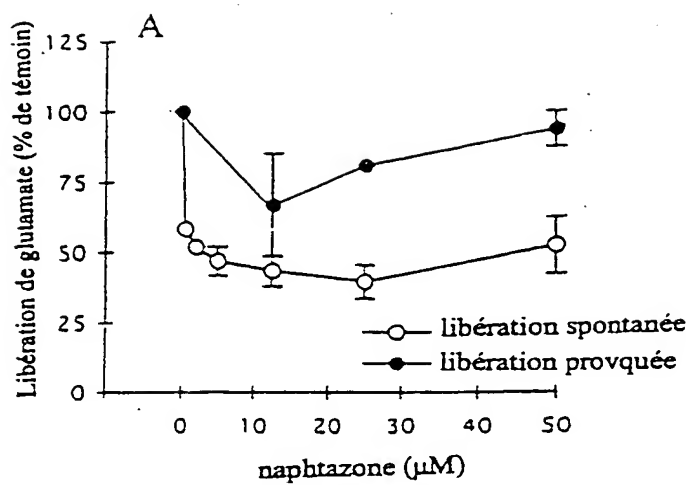
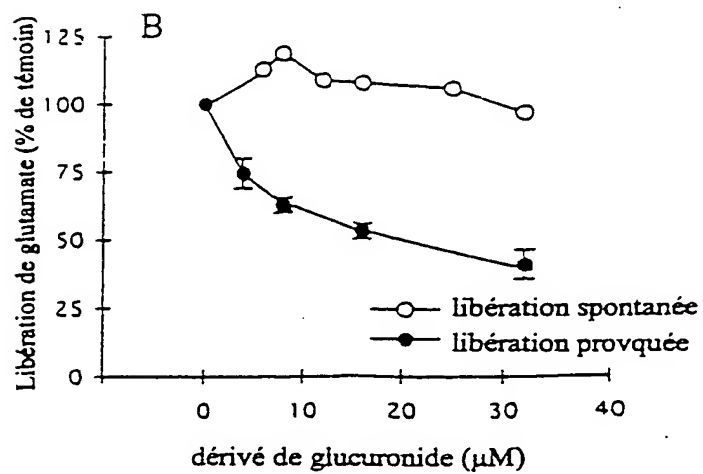


FIGURE 2B



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/70 A61K31/175 A61P25/00 A61P25/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	MATTEI, C. ET AL: "Naftazone reduces glutamate cerebrospinal fluid levels in rats and glutamate release from mouse cerebellum synaptosomes" NEUROSCI. LETT. (1999), 271(3), 183-186, XP000905383 the whole document	1-6
A	WO 98 51291 A (MICHIELS CARINE ; REMACLE JOSE (BE)) 19 November 1998 (1998-11-19) claims 1-7	1-6
A	EP 0 631 777 A (ROUSSEL UCLAF) 4 January 1995 (1995-01-04) page 2, line 48; claims	1-6
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 November 2000

Date of mailing of the international search report

15/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02120

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 146 338 A (SHIRATORI PHARM) 26 June 1985 (1985-06-26) page 2, paragraph 3; claim page 3, paragraphs 1,2 ----	1-6
A	US 5 254 683 A (CHAPDELAINE MARC J ET AL) 19 October 1993 (1993-10-19) examples 2B-6B ----	1-6
A	AGHA, AZZA M. ET AL: "Lipid peroxidation and lysosomal integrity in different inflammatory models in rats: the effects of indomethacin and naftazone" PHARMACOL. RES. (1995), 32(5), 279-85, 1995, XP000905462 page 279 page 282, right-hand column -page 283 ----	1-6
A	ZICOT: "Etude multicentrique de l'efficacité et de la tolérance de la naftazone (Mediaven 10mg). Comparaison de deux schemas posologiques" REVUE MEDICALE DE LIEGE, vol. 48, no. 4, April 1993 (1993-04), pages 224-228, XP000905469 the whole document ----	1-6
A	HERBER, REGINE ET AL: "Reduction and glucuronidation of naftazone by human and rat liver microsomes" DRUG METAB. DISPOS. (1995), 23(12), 1305-14, 1995, XP000905466 the whole document -----	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02120

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9851291	A	19-11-1998	BE 1011151 A AU 7327298 A EP 0981339 A NO 995500 A	04-05-1999 08-12-1998 01-03-2000 10-11-1999
EP 0631777	A	04-01-1995	FR 2707495 A CA 2127215 A HU 70508 A,B JP 7145128 A RU 2122853 C US 5523322 A	20-01-1995 03-01-1995 30-10-1995 06-06-1995 10-12-1998 04-06-1996
EP 0146338	A	26-06-1985	JP 60130515 A	12-07-1985
US 5254683	A	19-10-1993	AT 144423 T AU 650086 B AU 9134091 A CA 2058593 A CZ 9202992 A DE 69122858 D DE 69122858 T DK 517876 T EP 0517876 A ES 2093246 T FI 923759 A WO 9211854 A GB 2251616 A,B GR 3021440 T HU 212269 B HU 64309 A HU 9500441 A IL 100484 A NO 300497 B NZ 241197 A PL 166481 B US 5446039 A US 5541319 A ZA 9200023 A	15-11-1996 09-06-1994 17-08-1992 03-07-1992 13-01-1993 28-11-1996 20-02-1997 01-04-1997 16-12-1992 16-12-1996 20-08-1992 23-07-1992 15-07-1992 31-01-1997 29-07-1996 28-12-1993 30-10-1995 18-02-1997 09-06-1997 26-10-1994 31-05-1995 29-08-1995 30-07-1996 30-09-1992

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/02120

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/70 A61K31/175 A61P25/00 A61P25/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	MATTEI, C. ET AL: "Naftazone reduces glutamate cerebrospinal fluid levels in rats and glutamate release from mouse cerebellum synaptosomes" NEUROSCI. LETT. (1999), 271(3), 183-186, XP000905383 le document en entier	1-6
A	WO 98 51291 A (MICHIELS CARINE ;REMACLE JOSE (BE)) 19 novembre 1998 (1998-11-19) revendications 1-7	1-6
A	EP 0 631 777 A (ROUSSEL UCLAF) 4 janvier 1995 (1995-01-04) page 2, ligne 48; revendications	1-6
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kanbier, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

* Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 00/02120

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9851291 A	19-11-1998	BE 1011151 A AU 7327298 A EP 0981339 A NO 995500 A	04-05-1999 08-12-1998 01-03-2000 10-11-1999
EP 0631777 A	04-01-1995	FR 2707495 A CA 2127215 A HU 70508 A,B JP 7145128 A RU 2122853 C US 5523322 A	20-01-1995 03-01-1995 30-10-1995 06-06-1995 10-12-1998 04-06-1996
EP 0146338 A	26-06-1985	JP 60130515 A	12-07-1985
US 5254683 A	19-10-1993	AT 144423 T AU 650086 B AU 9134091 A CA 2058593 A CZ 9202992 A DE 69122858 D DE 69122858 T DK 517876 T EP 0517876 A ES 2093246 T FI 923759 A WO 9211854 A GB 2251616 A,B GR 3021440 T HU 212269 B HU 64309 A HU 9500441 A IL 100484 A NO 300497 B NZ 241197 A PL 166481 B US 5446039 A US 5541319 A ZA 9200023 A	15-11-1996 09-06-1994 17-08-1992 03-07-1992 13-01-1993 28-11-1996 20-02-1997 01-04-1997 16-12-1992 16-12-1996 20-08-1992 23-07-1992 15-07-1992 31-01-1997 29-07-1996 28-12-1993 30-10-1995 18-02-1997 09-06-1997 26-10-1994 31-05-1995 29-08-1995 30-07-1996 30-09-1992

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/02120

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 146 338 A (SHIRATORI PHARM) 26 juin 1985 (1985-06-26) page 2, alinéa 3; revendication page 3, alinéas 1,2 ----	1-6
A	US 5 254 683 A (CHAPDELAINE MARC J ET AL) 19 octobre 1993 (1993-10-19) exemples 2B-6B ----	1-6
A	AGHA, AZZA M. ET AL: "Lipid peroxidation and lysosomal integrity in different inflammatory models in rats: the effects of indomethacin and naftazone" PHARMACOL. RES. (1995), 32(5), 279-85, 1995, XP000905462 page 279 page 282, colonne de droite -page 283 ----	1-6
A	ZICOT: "Etude multicentrique de l'efficacité et de la tolérance de la naftazone (Mediaven 10mg). Comparaison de deux schemas posologiques" REVUE MEDICALE DE LIEGE, vol. 48, no. 4, avril 1993 (1993-04), pages 224-228, XP000905469 le document en entier ----	1-6
A	HERBER, REGINE ET AL: "Reduction and glucuronidation of naftazone by human and rat liver microsomes" DRUG METAB. DISPOS. (1995), 23(12), 1305-14, 1995, XP000905466 le document en entier -----	1,2